

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sevofluran Baxter 100 %, inhalaatiohöyry, neste

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Sevofluraani 100 %

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Ei ole

Apuaineet, ks. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiohöyry, neste.

Kirkas, väritön neste.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Yleisanestesian induktio ja ylläpito aikuisilla ja lapsilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Esilääkitys on valittava potilaan yksilöllisen tarpeen ja anestesiologin harkinnan mukaan.

Kirurginen anestesia

Anestesian aikana höyrystimen avulla annosteltavan sevofluraanin pitoisuus on oltava tiedossa. Tämä onnistuu käyttämällä höyrystintä, joka on kalibroitu nimenomaan sevofluraanin käyttöä varten.

Anestesian induktio

Annos pitää säätää yksilöllisesti halutun vasteen saavuttamiseksi potilaan iän ja kliinisen tilan mukaan.

Ennen sevofluraani-inhalaatiota voidaan antaa lyhytvaikutteista barbituraattia tai muuta laskimoon annettavaa induktioainetta.

Sevofluraania käytettäessä anestesia voidaan indusoida inhaloimalla 0,5–1,0 % sevofluraania hapen (O₂) tai hapen ja typpioksiduulin (N₂O) kanssa siten, että 0,5–1,0 % sevofluraania lisätään asteittain enintään 8 %:n pitoisuuteen asti aikuisilla ja lapsilla, kunnes haluttu anestesian syvyys saavutetaan.

Aikuisilla kirurginen anestesiatiila saavutetaan tavallisesti alle kahdessa minuutissa, kun inhaloitu sevofluraanipitoisuus on enintään 5 %. Lapsilla kirurginen anestesiatiila saavutetaan tavallisesti alle kahdessa minuutissa, kun inhaloitu sevofluraanipitoisuus on enintään 7 %.

Anestesian ylläpito

Kirurgiassa riittävää anestesiaa voidaan ylläpitää inhaloimalla 0,5–3 % sevofluraania hapessa joko samanaikaisesti yhdessä typpioksiduulin (N₂O) kanssa tai ilman sitä.

TAULUKKO 1. Iän vaikutus sevofluraanin MAC-pitoisuuteen aikuisilla ja lapsilla.		
Potilaan ikä	Sevofluraanipitoisuus (%) hapessa	Sevofluraanipitoisuus (%) seoksessa 65 % N₂O/35 % O₂
0–1 kuukautta *	3,3	
1 – < 6 kuukautta	3,0	
6 kuukautta – < 3 vuotta	2,8	2,0 **
3–12 vuotta	2,5	
25 vuotta	2,6	1,4
40 vuotta	2,1	1,1
60 vuotta	1,7	0,9
80 vuotta	1,4	0,7

* Vastasyntyneet ovat täysiaikaisia. Keskosten MAC-arvoja ei ole määritetty.

** 1 – < 3 vuotiailla lapsipotilailla käytettiin 60 % N₂O/40 % O₂

Herääminen

Herääminen sevofluraanianestesiasta on yleensä nopeata. Potilaat voivat siksi tarvita postoperatiivista kivunlievitystä varhaisessa vaiheessa.

Iäkkäät

MAC-arvot pienenevät iän myötä. Keskimääräinen sevofluraanipitoisuus, jolla saavutetaan MAC 80-vuotiaalla on noin 50 % 20-vuotiaan tarvitsemasta pitoisuudesta.

Pediatriset potilaat

Kun sevofluraania käytetään hapessa samanaikaisesti typpioksiduulin kanssa tai ilman, katso lapsipotilaiden MAC-arvot iän mukaan taulukosta 1.

4.3 Vasta-aiheet

Sevofluraania ei pidä käyttää potilailla, jotka ovat tai joiden epäillään olevan yliherkkiä sevofluraanille tai muille halogenoiduille anesteeteille (esim. jos potilaalla on esiintynyt jollakin näillä aineilla annetun anestesian jälkeen maksan toimintahäiriötä, kuumetta tai leukosytoosia, joiden syy ei ole tiedossa).

Sevofluraania ei saa käyttää potilaille, joilla on aiemmin vahvistettu halogenoidusta inhalaatioanesteetista johtunut hepatiitti tai selittämätön keskivaikea tai vaikea maksan toimintahäiriö, johon on liittynyt keltaisuutta, kuumetta ja eosinofilia.

Sevofluraania ei pidä käyttää potilailla, joilla on todettu pahanlaatuinen kuume (maligni hypertermia) tai sille epäilty geneettinen herkkyys.

Sevofluraanin käyttö on vasta-aiheista potilailla, joilla yleisanestesia on vasta-aiheista.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Sevofluraania saa antaa vain sellainen henkilö, jolla on koulutus yleisanestesian antoon. Välineiden ja valmiuksien ilmatien avoinna pitämiseen, mekaaniseen hengitystukeen, hapen rikastamiseen ja verenkierron elvytykseen on oltava välittömästi saatavilla. Kaikkien sevofluraanipotilaiden sydänsähkökäyrää (EKG:tä), verenpainetta, happisaturaatiota ja ulos tulevan hiilidioksidin (CO₂:n) määrää on tarkkailtava jatkuvasti.

Anestesian aikana höyrystimen avulla annostellun sevofluraanin pitoisuus täytyy tietää tarkasti. Koska haihtuvien anesteettien fysikaaliset ominaisuudet vaihtelevat, voidaan käyttää vain höyrystimä, jotka on kalibroitu nimenomaan sevofluraanin käyttöä varten. Yleisanestesian anto on muokattava yksilöllisesti potilaan vasteen mukaan. Hypotensio ja hengityslama lisääntyvät, kun anestesia syvenee.

Anestesian ylläpidon aikana sevofluraanipitoisuuden lisääminen alentaa verenpainetta annoksen suuruuden mukaan. Liiallinen verenpaineen lasku voi liittyä anestesian syvyyteen ja se voidaan korjata vähentämällä sisään hengitettävää sevofluraanipitoisuutta. Koska sevofluraani on liukenematon vereen, hemodynaamisia muutoksia voi esiintyä nopeammin kuin joillakin muilla haihtuvilla anesteeteilla. Anestesiasta toipumista on seurattava tarkoin, ennen kuin potilaat saavat lähteä heräämöstä.

Sevofluraanianestesiasta toipuminen on yleensä nopeaa, minkä vuoksi potilaat saattavat tarvita varhaista leikkauksen jälkeistä kivunlievitystä.

Vaikka potilas yleensä palaa tajuihinsa muutamassa minuutissa sevofluraanin käytön jälkeen, lääkeaineen vaikutusta älyllisiin toimintoihin 2–3 vuorokauden ajan anestesian jälkeen ei ole tutkittu. Kuten muidenkin anesteettien kohdalla, potilaalla voi esiintyä lievää mielialan vaihtelua useiden päivien ajan valmisteen käytön jälkeen (ks. kohta 4.7).

Sepelvaltimotautipotilaat

Kuten kaikilla anesteeteilla, hemodynaamisen tasapainon ylläpitäminen on tärkeää, jotta vältetään sydänlihaskemia sepelvaltimotautia sairastavilla potilailla.

Synnytyspotilaat

Synnytysanestesiassa on noudatettava varovaisuutta sevofluraanin kohtua relaksoivan vaikutuksen ja kohtuverenvuodon lisääntymisen takia (ks. kohta 4.6).

Neurokirurgia

Jos potilaalla on kallonsisäisen paineen nousun riski, sevofluraania on annettava varovaisesti, ja käytettävä kallonsisäistä painetta alentavia toimenpiteitä kuten hyperventilaatiota.

Kouristukset

Sevofluraanin käytön yhteydessä on raportoitu harvinaisina tapauksina kouristuksia.

Sevofluraanin käyttöön on liitetty kouristuskohtauksia lapsilla ja nuorilla sekä myös aikuisilla, joilla joko oli tai ei ollut altistavia tekijöitä. Kliininen harkinta on tarpeen, ennen kuin sevofluraania annetaan potilaille, joilla voi olla riski saada kouristuskohtaus. Lasten anestesian syvyyttä tulisi rajoittaa. EEG saattaa mahdollistaa sevofluraaniannoksen optimoinnin ja auttaa välttämään kohtausaktiiviteetin kehittymisen potilailla, joilla on kouristuskohtauksille altistavia tekijöitä (ks. kohta 4.4 - Pediatriiset potilaat)

Munuaistoiminnan vaurio

Vaikka hitaalla virtausnopeudella tehdyistä kliinisistä vertailututkimuksista on vain rajallisesti tietoa, potilas- ja eläinkokeiden löydökset osoittavat munuaisvaurion olevan mahdollinen. Tämän oletetaan johtuvan Compound A:sta. Eläin- ja ihmiskokeet osoittavat, että sevofluraanin antamiseen yli 2 MAC-tuntia tuorekaasuvirtausnopeudella < 2 l/min saattaa liittyä proteiiniuriaa ja glukosuriaa. Katso myös kohta 5.1.

Compound A:n pitoisuutta, jossa kliinistä nefrotoksisuutta voidaan odottaa esiintyvän, ei ole määritetty. Kaikki tekijät, jotka altistavat ihmistä Compound A:lle, erityisesti altistusaika, tuorekaasuvirtausnopeus ja sevofluraanin pitoisuus, tulee ottaa huomioon.

Sisäänhengitettävä sevofluraanipitoisuus ja tuorekaasuvirtausnopeus täytyy säätää niin, että altistus Compound A:lle pidetään mahdollisimman vähäisenä. Altistus sevofluraanille ei saa ylittää 2 MAC-tuntia virtausnopeudella < 2 l/min. Tuorekaasuvirtausnopeutta < 1 l/min ei suositella.

Munuaisten vajaatoiminta

Sevofluraania täytyy annostella varovaisesti potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (GFR ≤ 60 ml/min), ja munuaisten toimintaa on seurattava leikkauksen jälkeen.

Maksasairaudet

Hyvin harvinaisina tapauksina on raportoitu valmisteen markkinoille tulon jälkeen leikkauksen jälkeisiä lieviä, kohtalaisia tai vakavia maksan toimintahäiriötä tai hepatiittia (johon voi liittyä keltatautia). Kliininen harkinta on tarpeen, kun sevofluraania annetaan potilaille, joilla on maksavaivoja tai jotka saavat sellaista lääkettä, jonka tiedetään aiheuttavan maksan toimintahäiriötä. Jos potilaalla on esiintynyt maksavaurioita, keltaisuutta, selittämätöntä kuumetta tai eosinofiliaa muiden inhalaatioanesteettien antamisen jälkeen, sevofluraanin antamista ei suositella, jos anestesia voidaan indusoida laskimoon annettavilla lääkevalmisteilla tai jos voidaan käyttää paikallista anestesiaa (ks. kohta 4.8).

Mitokondriotaudit

Yleisanestesian, mukaan lukien sevofluraanin, käytössä on oltava varovainen mitokondriotauteja sairastavilla potilailla.

Huomiota vaativat tilanteet

Hypovoleemisten, hypotensiivisten, heikkokuntoisten tai muuten hemodynaamisesti (esim. samanaikaisten lääkitysten takia) epävakaiden potilaiden annokset on valittava erityisen varovaisesti.

Potilailla, jotka suhteellisen lyhyin väliajoin altistuvat toistuvasti halogenoiduille hiilivedyille, mukaan lukien sevofluraani, saattaa olla lisääntynyt riski saada maksavaurioita.

Pidentyneestä QT ajasta on saatu yksittäisiä raportteja. Pidentyneeseen QT aikaan liittyy erittäin harvoin (poikkeustapauksissa kuolemaan johtanutta) kääntyvien kärkien takykardiaa. Sevofluraania on annosteltava varovaisesti potilaille, jotka ovat alttiita QT ajan pidentymiselle.

Pahanlaatuinen kuume (maligni hypertermia):

Herkillä potilailla potentit inhaloitavat anesteetit saattavat aiheuttaa luustolihasksen hypermetabolisen tilan, jonka seurauksena on voimakas hapentarve ja kliininen oireyhtymä, jota kutsutaan pahanlaatuiseksi kuumeksi. Muutamilla harvoilla potilailla on raportoitu pahanlaatuista kuumetta sevofluraanin käytön yhteydessä (ks. myös kohta 4.8). Kliinisenä löydöksenä todetaan hyperkapnia, johon voi liittyä lihasjäykkyyttä, takykardiaa, takypneaa, syanoosia, rytmihäiriöitä ja/tai verenpaineen vaihtelua. Osa näistä epäspesifisistä löydöksistä voi esiintyä myös kevyen anestesian, akuutin hypoksian, hyperkapnian ja hypovolemian aikana. Sevofluraanin käytön yhteydessä on raportoitu kuolemaan johtanutta pahanlaatuista kuumetta. Hoitona on tilan aiheuttavan lääkkeen (eli sevofluraanin) käytön lopettaminen, dantroleeniliuksen antaminen suoneen sekä tukihoido. Myöhemmin voi ilmetä häiriötä munuaisten toiminnassa, ja virtsanmuodostumista onkin tarkkailtava ja edistettävä mahdollisuuksien mukaan.

Inhalaatioanesteettien käyttöön on liittynyt harvinaisissa tapauksissa seerumin kaliumarvon nousua, joka on aiheuttanut sydämen rytmihäiriöitä ja kuolemantapauksia lapsipotilaille leikkauksen jälkeen.

Potilaat, joilla on piilevä tai tiedossa oleva neuromuskulaarisairaus, etenkin Duchennen lihasdystrofia, ovat ilmeisesti kaikkein altteimpia. Useimpien, joskaan ei kaikkien, tapausten yhteydessä oli annettu samanaikaisesti suksinyylikoliinia. Näillä potilailla todettiin myös seerumin kreatiinikinaasiarvon nousua ja joissakin tapauksissa virtsa-arvojen muutoksia, jotka viittaavat myoglobiuriaan. Vaikkakin tapaukset muistuttivat malignia hypertermiaa, yhdelläkään potilaalla ei ilmennyt löydöksiä tai oireita lihasjäykkyydestä tai hypermetaboliasta. Hyperkalemia ja resistentit rytmihäiriöt hoidetaan aggressiivisesti ja mahdollisimman pikaisesti, minkä jälkeen suositellaan tutkimuksia piilevää neuromuskulaarisairautta ajatellen.

Kuivuneen CO₂-absorbenttikalkin vaihtaminen

Sevofluraanin ja CO₂-absorbenttikalkin välinen eksotermisen reaktion voimistuu CO₂-absorbenttikalkin kuivuttua, esimerkiksi kun käytetään pidemmän aikaa kuivaa kaasuvirtaa pullosta, jossa on CO₂-absorbenttikalkkia. Harvinaisina tapauksina on raportoitu anestesiaohjelmien ylikuumentumista, savuamista ja/tai tuleen syttymistä, kun sevofluraania on käytetty yhdessä kuivuneen absorbenttikalkin kanssa, erityisesti jos se sisältää kaliumhydroksidia. Odottamaton viive sisään hengitettävän sevofluraanipitoisuuden lisääntymisessä tai sisään hengitettävän sevofluraanipitoisuuden odottamaton vähentyminen höyrystimen asetuksiin verrattuna voivat merkitä sitä, että hiilidioksidiabsorbenttipullo on ylikuumentunut.

Eksotermista reaktiota, lisääntynyttä sevofluraanin hajoamista ja hajoamistuotteiden muodostumista voi esiintyä kun CO₂-absorbenttikalkki kuivuu, kuten esimerkiksi käytettäessä pidemmän aikaa kuivaa kaasuvirtaa pullosta, jossa on CO₂-absorbenttikalkkia. Sevofluraanin hajoamistuotteita (metanoli, formaldehydi, hiilimonoksidi ja Compound A, B, C ja D) on havaittu hengityskierrossa CO₂-absorbenttikalkkia käyttävien kokeellisten anestesiaalaitteiden käytön yhteydessä annettaessa sevofluraania enimmäispitoisuuksina (8 %) pitkän aikaa (≥ 2 tuntia). Anestesian hengityskierrossa havaitut formaldehydipitoisuudet (käytettäessä natriumhydroksidia sisältäviä absorbentteja) olivat vastaavia kuin pitoisuudet, jotka aiheuttavat vähäistä hengitysteiden ärsytystä. Tässä kokeellisessa mallissa havaittujen hajoamistuotteiden kliininen merkitys on tuntematon.

Mikäli hoitava lääkäri epäilee hiilidioksidiabsorbenttien kuivumista, absorbenttikalkki täytyy vaihtaa ennen sevofluraanin annostelua. Useimpia hiilidioksidiabsorbenttikalkkeja käytettäessä väriosoitin ei välttämättä vaihda väriään kuivumisen yhteydessä. Tämän vuoksi värimuutoksen puuttumista ei pidä tulkita varmaksi merkiksi riittävästä kosteudesta. Hiilidioksidiabsorbentti täytyy vaihtaa säännöllisesti väriosoittimesta riippumatta (ks. kohta 6.6).

Pediatriset potilaat

Sevofluraanin käyttöön on liitetty kouristuskohtauksia. Useimmat kohtaukset ilmenivät yli 2 kuukauden ikäisillä lapsilla ja nuorilla aikuisilla, joilla ei ollut kohtauksille altistavia riskitekijöitä. Kliininen harkinta on tarpeen, jos sevofluraania annetaan potilaille, joilla voi olla riski saada kouristuskohtaus (ks. kohta 4.4 - Kohtaukset).

Lasten nopea herääminen voi aiheuttaa lyhytkestoista agitaatiota ja vaikeuttaa yhteistyötä (noin 25 %:lla nukutetuista lapsista).

Yksittäisiä tapauksia kammioarytmiasta on raportoitu pediatrisilla potilailla, joilla on Pompen tauti.

Lapsilla, jotka ovat saaneet sevofluraania anestesiassa, on raportoitu dystonisia liikkeitä, jotka häviävät ilman hoitoa. Tämän yhteys sevofluraaniin on epävarma.

Downin syndrooma

Bradykardiaa on raportoitu merkittävästi useammin ja voimakkaammin sevofluraani-induktion aikana ja jälkeen lapsilla, joilla on Downin syndrooma.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sevofluraanin on osoitettu olevan tehokas ja turvallinen annosteltuna leikkauksen aikana samanaikaisesti erilaisten lääkkeiden kanssa, kuten keskushermoston ja autonomisen hermoston toimintaan vaikuttavat lääkkeet, lihasrelaksantit, antibiootit mukaan lukien aminoglykosidit, hormonit ja niiden synteettiset vaihtoehdot, verituoitteet ja kardiovaskulaariset lääkkeet mukaan lukien adrenaliini.

Typpioksiduuli

Typpioksiduulin yhdistäminen sevofluraaniin laskee MAC-arvoa samaan tapaan kuin muilla inhalaatioanesteeteilla. MAC-ekvivalentti on pienentynyt aikuisilla n. 50 % ja lapsilla n. 25 % (ks. kohta 4.2 Anestesian ylläpito).

Nondepolarisoivat lihasrelaksantit

Sevofluraani vaikuttaa nondepolarisoivien lihasrelaksanttien vaikutuksen voimakkuuteen ja kestoon samoin kuin muut inhalaatioanesteetit. Sevofluraani potentoi nondepolarisoivien lihasrelaksanttien (pankuroni, vekuroni, atrakuuri) vaikutusta, kun se yhdistetään alfentaniiliin ja typpioksiduuliin. Sevofluraanin kanssa samanaikaisesti annettujen nondepolarisoivien lihasrelaksanttien annostusta on pienennettävä samaan tapaan kuin isofluraanin yhteydessä. Sevofluraanin vaikutusta suksametoniin ja sen aiheuttamaan depolarisoivaan hermolihasliitoksen salpaukseen ei ole tutkittu.

Induktiossa annetun lihasrelaksanttiannoksen pienentäminen voi pidentää riittävien intubaatio-olosuhteiden saavuttamiseen tarvittavaa aikaa tai lihasrelaksaatio voi olla

riittämätön, koska hermolihasliitoksen salpaajien vaikutuksen voimistuminen alkaa muutamia minutteja sevofluraanin annostelun aloittamisen jälkeen.

Nondepolarisoivista lihasrelaksanteista yhteiskäytössä sevofluraanin kanssa on tutkittu vekuronia, pankuronia ja atrakuuria. Seuraavaa annostelusuositusta voidaan noudattaa, jos muita erityisiä ohjeita ei ole: 1) Induktiossa nondepolarisoivien lihasrelaksanttien annosta ei pidä vähentää, jotta riittävät intubaatio-olosuhteet saavutetaan; 2) Anestesian ylläpidon aikana nondepolarisoivien lihasrelaksanttien annosta kannattaa todennäköisesti vähentää verrattuna typpioksiduuli-opioidi-anestesiaan. Lihasrelaksanttien lisäannokset pitää annostella neurostimulaattorivasteen mukaan.

Bentsodiatsepiinit ja opiaatit

Bentsodiatsepiinit ja opiaatit vähentävät sevofluraanin MAC-pitoisuutta samalla tavalla kuin muidenkin inhaloitavien anesteettien käytössä. Sevofluraania voidaan käyttää yhtäaikaaisesti usein leikkauksissa käytettävien bentsodiatsepiinien ja opiaattien kanssa.

Fentanyyliin, alfentaniiliin ja sufentaniiliin kaltaiset opiaatit käytettynä yhtäaikaisesti sevofluraanin kanssa, saattavat johtaa sydämen sykkeen ja verenpaineen laskuun sekä hengityslamaan.

Beetasalpaajat

Sevofluraani saattaa lisätä beetasalpaajien negatiivisia ionotrooppisia, kronotrooppisia ja dromotrooppisia vaikutuksia, mikä johtuu kardiovaskulaaristen kompensatiomekanismien salpauksesta.

Adrenaliini

Isofluraanin tavoin sevofluraani herkistää sydänlihasta eksogeenisen adrenaliinin aiheuttamille rytmihäiriöille. Useita kammioperäisiä rytmihäiriöitä aiheuttava adrenaliinin kynnyksannos on 5 mikrogrammaa kiloa kohti.

CYP2E1:n induktorit

Lääkevalmisteet ja yhdisteet, jotka lisäävät sytokromi-P450-isoentsyymi CYP2E1:n aktiiviteettia kuten isoniatsidi ja alkoholi, voivat lisätä sevofluraanin metaboliaa ja kohottaa huomattavasti plasman fluoridipitoisuuksia. Sevofluraanin ja isoniatsidin samanaikainen käyttö voi tehostaa isoniatsidin hepatotoksisia vaikutuksia.

Epäsuorasti vaikuttavat sympatomimeetit

Sevofluraanin ja epäsuorasti vaikuttavien sympatomimeettisten lääkeaineiden (amfetamiinit, efedriini) yhtäaikaiseen käyttöön liittyy äkillisesti kohoavan verenpaineen riski.

Verapamiili

Atrioventrikulaarisen toiminnan heikkenemistä on havaittu verapamiiliin ja sevofluraanin yhtäaikaisen käytön yhteydessä.

Mäkikuisma

Vaarallisen alhaista verenpainetta ja viivästynyttä heräämistä halogenoiduilla inhalaatioanesteeteilla annetusta anestesiasta on raportoitu potilailla joita on hoidettu pitkäaikaisesti mäkikuisma-valmisteilla.

Barbituraatit

Sevofluraania voidaan käyttää yhtäaikaaisesti usein leikkauksissa käytettävien barbituraattien, propofolin ja muiden yleisesti käytettyjen suonensisäisten anesteettien kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja sevofluraanin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Tästä syystä sevofluraania saa käyttää raskauden aikana ja sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä, vain, jos se on ehdottoman välttämätöntä.

Synnytyskiput ja synnytys

Kliinisessä tutkimuksessa on osoitettu sevofluraanin käyttämisen olevan turvallista äidille ja lapselle keisarileikkauksen aikaisessa anestesiassa. Sevofluraanin turvallisuutta ei ole tutkittu synnytyskipujen ja alatiesynnytyksen yhteydessä.

Varovaisuutta on noudatettava synnytysanestesiassa kohtua relaksoivan vaikutuksen ja kohtuverenvuodon lisääntymisen takia.

Imetys

Ei tiedetä erittykö sevofluraani ihmisen rintamaitoon. Annettaessa sevofluraania imettävälle naiselle on oltava varovainen.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Ihmisen hedelmällisyyteen kohdistuvista vaikutuksista ei ole tietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Potilaita on neuvottava varovaisuuteen erityistä valppautta vaativissa tehtävissä, esimerkiksi autolla ajaminen tai koneiden käyttö, koska reaktiokyky voi anestesian jälkeen olla heikentynyt (ks. kohta 4.4).

Sevofluraanianestesian jälkeen potilaiden tulee välttää autolla ajamista anestesia lääkäriin antamien ohjeiden mukaisesti.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Sevofluraani voi muiden potenttien inhalaatioanesteettien tavoin aiheuttaa annoksesta riippuvaa sydämen toiminnan ja hengityksen lamaantumista. Suurin osa sivuvaikutuksista on lieviä tai keskivaikeita ja ohimeneviä. Postoperatiivisessa vaiheessa on todettu pahoinvointia ja oksentelua, nämä ovat yleisiä leikkauksen ja anestesian seurauksia. Ne voivat johtua inhaloitavista anesteeteista, muusta ennen leikkausta tai leikkauksen jälkeen annetusta lääkityksestä ja potilaan reaktiosta kirurgiseen toimenpiteeseen.

Yleisimmät raportoidut haittavaikutukset ovat:

Aikuiset: verenpaineen lasku, pahoinvointi ja oksentelu;

ikäkkäät: bradykardia, verenpaineen lasku ja pahoinvointi; ja

lapset: levottomuus, yskä, oksentelu ja pahoinvointi.

Alla olevassa taulukossa on esitetty MedDRA-elinjärjestelmän mukaisesti sevofluraanin kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen havaitut haittavaikutukset. Näiden kaikkien haittavaikutusten syy-seuraussuhde oli vähintään mahdollinen. Alla käytetyt esiintymistiheydet ovat: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); Yleinen ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$); Melko harvinainen ($\geq 1/1000$ ja $< 1/100$); Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$ ja $< 1/1000$); Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), mukaan lukien yksittäiset tapaukset. Esiintyvyyttä ei voida arvioida spontaaneista raporteista, jonka vuoksi niiden yleisyydeksi on merkitty tuntematon. Haittavaikutukset, niiden vakavuus ja esiintymistiheys sevofluraanipotilailla oli verrattavissa vertailulääkettä saaneiden potilaiden haittavaikutuksiin.

Kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen havaitut haittavaikutukset

Yhteenveto yleisimmistä haittavaikutuksista		
Elinluokitus (SOC)	Yleisyys	Haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	Tuntematon	Anafylaktinen reaktio ¹ Anafylaktoidinen reaktio Yliherkkyys ¹
Psyykkiset häiriöt	Hyvin yleinen Melko harvinainen	Kiihtyneisyys Sekavuus
Hermosto	Yleinen Tuntematon	Uneliaisuus Huimaus Päänsärky Kouristukset ^{2 3} Dystoniset liikkeet Kallonsisäisen paineen kasvu
Sydän	Hyvin yleinen Yleinen Melko harvinainen Tuntematon	Bradykardia Takykardia Eteis-kammiokatkos, Sydämen rytmihäiriöt (myös ventrikulaariset rytmihäiriöt), eteisvärinä, sydämen lisälyönnit (ventrikulaariset, supraventrikulaariset, bigeminaaliset) Sydänpysähdys ⁴ Kammiovärinä Kääntyvien kärkien takykardia (torsades de pointes) Kammiotakykardia, pidentynyt QT-aika EKG:ssä
Verisuonisto	Hyvin yleinen Yleinen	Hypotensio Hypertensio

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleinen Yleinen Melko harvinainen Tuntematon	Yskä Hengitys vaikeudet Hengityslama Laryngospasmi Hengitystieobstruktio Hengityspysähdys Astma Hapen puute Bronkopasmi Hengenahdistus ¹ Vinkuminen ¹ Hengityksen pidätys
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen Yleinen Tuntematon	Pahoinvointi Oksentelu Lisääntynyt syljen eritys Haimatulehdus
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Tuntematon	Hyperkalemia
Luusto, lihakset ja sidekudos	Tuntematon	Lihasten jäykkyys
Maksa ja sappi	Tuntematon	Hepatiitti ^{1 2} Maksan vajaatoiminta ^{1 2} Maksanekroosi ^{1 2} Keltaisuus (ikterus)
Munuaiset ja virtsatiet	Tuntematon	Tubulointerstiaalinen nefriitti
Iho ja ihonalainen kudos	Tuntematon	Kosketusihottuma ¹ Ihon kutina Ihottuma ¹ Kasvojen turvotus ¹ Urtikaria
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen Tuntematon	Vilunväristykset Kuume Rintakipu ¹ Pahanlaatuinen kuume ^{1 2} Ödeema
Tutkimukset	Yleinen	Verensokerin poikkeavuudet Maksan toimintakokeiden poikkeavuudet ⁵ Valkosolun määrän poikkeavuudet Veren fluoripitoisuuden kohoaminen ¹
Vammat ja myrkytykset	Yleinen	Hypotermia

¹ Ks. kohta 4.8 – Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus.

² Ks. kohta 4.4.

³ Ks. kohta 4.8 – Pediatriset potilaat.

⁴ Sydämenpysähdystä on raportoitu erittäin harvinaisena haittavaikutuksena sevofluraanin käytön yhteydessä.

⁵ Sevofluraanin käytön yhteydessä on todettu ohimeneviä muutoksia maksan toimintakokeissa yksittäisissä tapauksissa, mikä pätee myös muilla anestesia-aineilla annettuihin anestesiaihin.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Sevofluraanianestesian aikana ja sen jälkeen voi seerumin epäorgaanisen fluoridin pitoisuus nousta ohimenevästi. Nämä pitoisuudet nousevat yleensä huippuunsa kahden tunnin kuluessa anestesian jälkeen ja palautuvat leikkausta edeltäneelle tasolle 48 tunnissa.

Fluoridipitoisuuksien nousuun ei kliinisissä tutkimuksissa ole liittynyt munuaisten toiminnan heikkenemistä.

Leikkauksen jälkeistä hepatiittia on raportoitu harvinaisena haittavaikutuksena. Sen lisäksi on harvoin raportoitu spontaanisti maksan vajaatoimintaa ja maksanekroosia, jotka ovat liittyneet potenttien haihtuvien anesteettien, mukaan lukien sevofluraani, käyttöön. Yhteyttä sevofluraanin ja näiden haittavaikutusten välillä ei kuitenkaan voida varmuudella todentaa (ks. kohta 4.4).

Yliherkkyysoireita (mukaan lukien kosketushottuma, ihottuma, hengenahdistus, vinkuva hengitys, epämiellyttävä rintatuntemus, kasvojen turvotus, silmäluomien turvotus, eryteema, urtikaria, kutina, bronkopasmi, anafylaksia tai anafylaksian kaltainen reaktio) on raportoitu harvoin, erityisesti jos kyseessä on ollut pitkäkestoinen ammatillinen altistuminen inhaloitaville anesteeteille, mukaan lukien sevofluraani.

Herkillä potilailla inhaloitavat anesteetit saattavat aiheuttaa luustolihasen hypermetabolisen tilan, josta on seurauksena voimakas hapentarve ja kliininen oireyhtymä, jota kutsutaan pahanlaatuisiksi kuumeeksi (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Sevofluraanin käyttöön on liitetty kouristuskohtauksia. Useimmat kohtaukset ilmenivät yli 2 kuukauden ikäisillä lapsilla ja nuorilla aikuisilla, joilla ei ollut kohtauksille altistavia riskitekijöitä. Useissa tapauksissa ei ollut käytetty muuta samanaikaista lääkitystä, ja ainakin yksi tapaus vahvistettiin aivosähkökäyrän (EEG:n) avulla. Vaikka monessa tapauksessa oli kyse yhdestä kohtauksesta, joka meni ohi itsestään tai hoidon jälkeen, joillakin potilailla kohtauksia oli useita. Kohtauksia on esiintynyt sevofluraani-induktion aikana tai pian sen jälkeen, anestesiasta heräämisen aikana ja leikkauksesta toipumisen aikana enintään vuorokausi anestesian jälkeen. Kliininen harkinta on tarpeen, jos sevofluraania annetaan potilaille, joilla voi olla riski saada kouristuskohtaus (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista.

Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Hengityslama ja verenkierron vajaatoiminta ovat oireita yliannostuksesta.

Yliannostustapauksissa toimitaan seuraavasti: Sevofluraanin antaminen lopetetaan ja ryhdytään tukitoimiin: potilaan hengitystiet pidetään auki, potilaalle annetaan tekohengitystä tai hengitystä avustetaan antamalla puhdasta happea, ja potilaan kardiovaskulaariset elintoiminnot pidetään vakaina.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: yleisanestesiassa käytettävät valmisteet; halogenoidut hiilivedyt. ATC-koodi: N01AB08

Sevofluraani on halogenoitua metyyli-isopropyylieetteriä sisältävä inhalaatioanesteetti, joka mahdollistaa nopean anestesian induktion ja nopean anestesiasta heräämisen. MAC-pitoisuus (alveolaarinen vähimmäispitoisuus) riippuu iästä (*katso 4.2 Annostus ja antotapa*).

Sevofluraani aiheuttaa tajunnan menetyksen, poistaa kivun ohimenevästi, lamauttaa motoriset toiminnot, vähentää autonomisia refleksejä sekä lamauttaa hengityksen ja kardiovaskulaariset toiminnot. Vaikutukset riippuvat annoksen suuruudesta.

Sevofluraanin veri-kaasujakautumisvakio on pieni (0,65), minkä ansiosta anestesiasta herääminen on nopeaa.

Kardiovaskulaariset vaikutukset:

Sevofluraani voi aiheuttaa pitoisuudesta riippuvaa verenpaineen alenemista. Sevofluraani altistaa sydänlihaksen eksogeenisen epinefriinin rytmihäiriöitä aiheuttavalle vaikutukselle. Herkistyminen vastaa isofluraanin aiheuttamaa herkistymistä.

5.2 Farmakokinetiikka

Sevofluraani liukenee heikosti vereen ja kudoksiin, minkä vuoksi anestesiaan riittävä alveolaarinen pitoisuus saavutetaan nopeasti ja eliminoituminen on nopeaa anestesian loppuun asti.

Ihmisillä absorboidusta sevofluraanista <5 % metabolisoituu maksassa heksafluoroisopropanoliksi (HFIP) epäorgaanista fluoridia ja hiilidioksidia (tai muuta yksihiihlistä hajoamistuotetta) vapauttaen. Kun HFIP on muodostunut, se konjugoituu nopeasti glukuronihapon kanssa ja eliminoituu virtsaan.

Sevofluraanin nopea ja laaja-alainen pulmonaalinen poistuminen minimoi metabolialle altistuvan aineen määrän. Barbituraatit eivät indusoi sevofluraanin metaboliaa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliiniset tiedot sevofluraanin yksittäisen ja toistuvan annoksen toksisuudesta eivät ole osoittaneet spesifiä elintoksisuutta.

Lisääntymistutkimukset:

Rotille tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa todettiin implantaatioiden ja tiineyksien vähentyneen toistuvien anestesia-annosten jälkeen. Rotille ja kaneille tehdyissä kehitystoksisuustutkimuksissa ei todettu teratogeenista vaikutusta. Kun rotille annettiin perinataalivaiheessa pienempiä pitoisuuksia sisältäviä anestesia-annoksia, tiineysaika piteni. Tutkimukset urosrotilla ovat osoittaneet alentunutta siittiöiden liikkuvuutta ja pitoisuutta kuten myös lisääntynyttä kivesten degeneraatiota kroonisen sevofluraanialtistuksen jälkeen (MAC-arvon 1 sevofluraani-inhalaatio 7 tai 14 päivän ajan) verrattuna kontrolleihin. Eläimillä (myös kädellisillä) toteutetut julkaistut tutkimukset kevyeen tai keskisyvään anestesiaan johtavilla annoksilla viittaavat siihen, että anesteettien käyttö aivojen nopean kehittymisen tai synaptogeneesin aikana aiheuttaa kehittyvissä aivoissa solukatkoa, johon voi liittyä pitkittyviä kognitiivisia vajauksia. Näiden prekliinisten havaintojen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Sevofluraanin laajoissa *in vitro* ja *in vivo* -mutageenisuustutkimuksissa saatiin negatiivisia tuloksia. Karsinogeenisuustutkimuksia ei tehty.

Vaikutukset verenkiertoon ja hapenkulutukseen:

Koirille tehtyjen tutkimusten tulokset osoittavat, että sevofluraani ei aiheuta koronaarista steal-oireyhtymää eikä pahenna olemassa olevaa sydänlihaskemiamia. Eläinkokeet ovat osoittaneet, että maksan ja munuaisten verenkierto pysyy hyvänä sevofluraania käytettäessä.

Sevofluraani hidastaa aivojen hapenkulutusta (CMRO₂) isofluraanin tavoin. CMRO₂ hidastuu noin 50 %, kun pitoisuus lähestyy MAC-arvoa 2,0. Eläinkokeet ovat osoittaneet, että sevofluraani ei vaikuta merkittävästi aivojen verenkiertoon.

Sevofluraanin vaikutukset keskushermostoon:

Sevofluraani heikentää huomattavasti eläinten aivosähkökäyrässä (EEG) näkyvää aktiveettia vastaavien isofluraaniannosten tavoin. Sevofluraaniin ei ole osoitettu liittyvän epilepsian kaltaista aktiveettia normokapnian tai hypokapnian aikana. Toisin kuin enfluraania käytettäessä yritykset tuottaa epileptiakohtauksen kaltaista EEG-aktiveettia hypokapnian aikana rytmisten ääniärsykkeiden avulla eivät ole onnistuneet.

Compound A on sevofluraanin hajoamistuote, jota muodostuu CO₂-absorbereissa. Sen pitoisuus suurenee tavallisesti, kun absorbentin lämpötila nousee, sevofluraanin pitoisuus suurenee ja tuorekaasuvirtausnopeus pienenee.

Rotille tehdyissä tutkimuksissa on todettu annoksesta ja altistuksen kestosta riippuvaa, ohimenevää nefrotoksisuutta (yksittäisten proksimaalisten tubulussolujen kuoliota). Rotilla merkkejä nefrotoksisuudesta havaittiin, kun pitoisuus oli 25–50 ppm 6 tunnin ja 12 tunnin altistuksen jälkeen. Havainnon merkitystä ihmisille ei tiedetä.

Kliinisissä tutkimuksissa Compound A:n suurin pitoisuus oli lapsilla 15 ppm ja aikuisilla 32 ppm (kun järjestelmässä käytettiin CO₂-absorbenttina natronkalkkia). Järjestelmissä, joissa CO₂-absorbenttina käytettiin bariumkalkkia, todettiin jopa 61 ppm:n pitoisuuksia. Vaikka hitaasta anestesiasta on vain vähän kokemuksia, toistaiseksi Compound A:sta johtuvia munuaisten toimintahäiriöitä ei ole todettu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Valmiste ei sisällä apuaineita.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Kliinisessä käytössä suorassa yhteydessä CO₂-absorbenttien (natronkalkin ja bariumhydroksidikalkin) kanssa sevofluraani voi hajota, jolloin muodostuu pieniä määriä Compound A:ta (pentafluori-isopropenyylifluorimetyylieetteri, PIFE) ja havaittavia määriä Compound B:tä (pentafluorimetoksyyli-isopropyylifluorimetyylieetteri, PMFE).

Sevofluraanin yhteisvaikutus CO₂-absorbenttien kanssa ei ole ainutlaatuinen.

Anestesiajärjestelmässä muodostuu hajoamistuotteita, kun hapan protoni irtoaa voimakkaan emäksen (kaliumhydroksidin, KOH:n, ja/tai natriumhydroksidin, NaOH:n) läsnä ollessa, jolloin sevofluraanista muodostuu alkeenia (Compound A:ta). Annosta ei tarvitse tarkistaa tai muuttaa kliinisessä ympäristössä takaisin hengittäviä järjestelmiä käytettäessä.

Suurempia Compound A -pitoisuuksia muodostuu, kun natronkalkin sijaan käytetään bariumhydroksidikalkkia.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiinipullo, 250 ml. Pullon sisällä on suojaava, epoksi-fenolihartsia sisältävä lakkakerros. Pullot on suljettu:

- muovisella kierresulkimella, jonka sisällä on polytetrafluoroetylenilaminaattitiivistä (PTFE-tiivistä) tai
- integroidulla venttiilillä, jossa on ruostumattomasta teräksestä, nailonista, etyleenipropyleenikopolymeeristä (EPDM) sekä polyetyleenistä valmistetut kiinnikkeet.

Pakkauskoot ovat 1 pullo ja 6 pulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole saatavilla.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Sevofluraania annostellaan höyrystimellä, joka on kalibroitu erityisesti sevofluraanille. Täyttö tapahtuu suoraan pullosta integroidun venttiilin avulla. Mikäli pullossa ei ole integroitua venttiiliä, käytetään liitintä, joka on suunniteltu sopimaan erityisesti sevofluraanihöyrystimeen. Annostelussa on käytettävä ainoastaan höyrystimiä, joiden on todettu olevan yhteensopivia tämän lääkevalmisteen kanssa. Sevofluraanin on havaittu

hajoavan kuluttavissa säilytysoloissa metalli- tai lasipinnoille muodostuvien voimakkaiden Lewis-happojen vaikutuksesta. Höyrystimiä, jotka sisältävät voimakkaita Lewis-happoja tai voivat muodostaa niitä tavanomaisessa käytössä, pitää välttää.

Hilidioksidiabsorbenttien ei saa antaa kuivua liikaa inhalaatioanesteettien antamisen aikana. Jos CO₂-absorbentin epäillään kuivuneen, se tulee vaihtaa.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Baxter Oy
PL 119 (Tammasaarencatu 1)
FI-00181 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

20941

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12.1.2006
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26.6.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.3.2019